Projet de décision d'homologation PRD2011-18

Souche A506 de *Pseudomonas fluorescens*

(also available in English)

Le 23 septembre 2011

Ce document est publié par l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire de Santé Canada. Pour de plus amples renseignements, veuillez communiquer avec :

Section des publications
Agence de réglementation de
la lutte antiparasitaire
Santé Canada
2720, promenade Riverside
I.A. 6604-E2
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Internet : pmra.publications@hc-sc.gc.ca
santecanada.gc.ca/arla
Télécopieur : 613-736-3758
Service de renseignements :
1-800-267-6315 ou 613-736-3799
pmra.infoserv@hc-sc.gc.ca

Canada

ISSN : 1925-0894 (imprimée)
1925-0908 (en ligne)

Numéro de catalogue : H113-9/2011-18F (publication imprimée)
H113-9/2011-18F-PDF (version PDF)

© Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée par le ministre de Santé Canada, 2011

Tous droits réservés. Il est interdit de reproduire ou de transmettre l'information (ou le contenu de la publication ou du produit), sous quelque forme ou par quelque moyen que ce soit, reproduction électronique ou mécanique, photocopie, enregistrement sur support magnétique ou autre, ou de la verser dans un système de recherche documentaire, sans l'autorisation écrite préalable du ministre de Travaux publics et Services gouvernementaux Canada, Ottawa (Ontario) K1A 0S5.

Table des matières

Aperçu 1
Projet de décision d'homologation concernant la souche A506 de *Pseudomonas fluorescens* .. 1
Fondements de la décision d'homologation de Santé Canada 2
Qu'est-ce que la souche A506 de *Pseudomonas fluorescens*? 3
Considérations relatives à la santé 3
Considérations relatives à l'environnement 5
Considérations relatives à la valeur 5
Mesures de réduction des risques 6
Prochaines étapes 6
Autres renseignements 7
Évaluation scientifique 9
1.0 La matière active, ses propriétés et ses utilisations 9
1.1 Description de la matière active 9
1.2 Propriétés physico-chimiques de la matière active et de la préparation commerciale . 10
2.0 Méthodes d'analyse 10
2.1 Méthodes d'analyse de la matière active de qualité technique 10
2.2 Méthodes de détermination de la pureté des souches 11
2.3 Méthodes de détermination de la teneur en microorganismes du produit destiné à la fabrication des préparations commerciales 11
2.4 Méthodes d'identification et de quantification des résidus (viables ou non viables) du microorganisme actif et des métabolites pertinents 11
2.5 Méthodes de détection des impuretés ayant une incidence dans le produit fabriqué ... 11
2.6 Méthodes visant à démontrer l'absence de tout agent pathogène pour l'humain ou les autres mammifères 12
2.7 Méthodes de détermination de la stabilité à l'entreposage et de la durée de conservation du microorganisme 12
3.0 Effets sur la santé humaine et animale 12
3.1 Sommaire sur la toxicologie et l'infectivité 12
3.2 Évaluation de l'exposition professionnelle et occasionnelle et des risques connexes.. 18
3.2.1 Exposition professionnelle 18
3.2.2 Exposition occasionnelle 18
3.3 Évaluation de l'exposition par voie alimentaire (nourriture et eau) et des risques connexes 19
3.3.1 Aliments 19
3.3.2 Eau potable 19
3.3.3 Risques d'exposition aiguë et chronique par le régime alimentaire chez les sous-populations sensibles 20
3.4 Limites maximales de résidus 20
3.5 Exposition globale 21
3.6 Effets cumulatifs 21
4.0 Effets sur l'environnement 22
5.0 Valeur 22

6.0 Considérations relatives à la politique sur les produits antiparasitaires 22
6.1 Considérations relatives à la Politique de gestion des substances toxiques 22
6.2 Produits de formulation préoccupants pour la santé 23
7.0 Résumé 24
7.1 Méthodes d'analyse du microorganisme tel que fabriqué 24
7.2 Santé et sécurité humaines 24
8.0 Projet de décision d'homologation 26
Liste des abréviations 27
Annexe I Tableaux et figures 29
Tableau 1.0 Toxicité et infectivité de la souche A506 de *Pseudomonas fluorescens* et de sa préparation commerciale associée BlightBan A506 29
Références 33

Aperçu

Projet de décision d'homologation concernant la souche A506 de *Pseudomonas fluorescens*

En vertu de la *Loi sur les produits antiparasitaires* et conformément à ses règlements d'application, l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (ARLA) de Santé Canada propose d'accorder une homologation complète pour la vente et l'utilisation de la souche A506 de *Pseudomonas fluorescens* et de BlightBan A506, contenant la souche A506 de *Pseudomonas fluorescens* comme matière active de qualité technique, aux fins de la suppression de feu bactérien sur les pommiers et les poiriers.

La souche A506 de *Pseudomonas fluorescens* (numéro d'homologation 29284) et BlightBan A506 (numéro d'homologation 29285) sont homologués sous condition au Canada. Pour les détails de l'évaluation de la souche A506 de *Pseudomonas fluorescens* et de BlightBan A506, veuillez consulter le rapport d'évaluation ERC2010-07 intitulé *Souche A506 de Pseudomonas fluorescens*. Après la demande initiale, l'ARLA a évalué la demande d'homologation de la souche A506 de *Pseudomonas fluorescens* (numéro d'homologation 29284) et lui a accordé une homologation conditionnelle. La présente demande vise à convertir l'homologation conditionnelle de la souche A506 de *Pseudomonas fluorescens* et de BlightBan A506 en homologation complète.

D'après l'évaluation des renseignements scientifiques mis à sa disposition, l'ARLA juge que, dans les conditions d'utilisation approuvées, le produit technique a de la valeur et ne présente pas de risque inacceptable pour la santé humaine ni pour l'environnement.

Le présent aperçu décrit les principaux points de l'évaluation, tandis que l'évaluation scientifique présente des renseignements techniques détaillés sur les évaluations des risques pour la santé humaine et pour l'environnement ainsi que sur la valeur de la souche A506 de *Pseudomonas fluorescens* et de BlightBan A506.

Fondements de la décision d'homologation de Santé Canada

L'objectif premier de la Loi sur les produits antiparasitaires est de prévenir les risques inacceptables que présente l'utilisation des produits antiparasitaires pour les personnes et l'environnement. L'ARLA estime que les risques sanitaires et environnementaux sont acceptables[1] s'il existe une certitude raisonnable qu'aucun dommage à la santé humaine, aux générations futures et à l'environnement ne résultera de l'exposition au produit en question ou de l'utilisation de celui-ci, compte tenu des conditions d'homologation proposées. La Loi exige aussi que les produits aient une valeur[2] lorsqu'ils sont utilisés conformément au mode d'emploi sur leur étiquette respective. Ces conditions d'homologation peuvent inclure l'ajout de mises en garde particulières sur l'étiquette d'un produit en vue de réduire davantage les risques.

Pour en arriver à une décision, l'ARLA se fonde sur des politiques modernes et rigoureuses d'évaluation des risques. Ces méthodes tiennent compte des caractéristiques uniques des sous-populations humaines sensibles (par exemple, les enfants) et des organismes sensibles dans l'environnement (par exemple, ceux qui sont les plus sensibles aux contaminants de l'environnement). Ces méthodes et ces politiques consistent également à examiner la nature des effets observés et à évaluer les incertitudes liées aux prévisions concernant les répercussions découlant de l'utilisation des pesticides. Pour obtenir de plus amples renseignements sur la façon dont l'ARLA réglemente les pesticides, sur le processus d'évaluation et sur les programmes de réduction des risques, veuillez consulter le site Web de Santé Canada à santecanada.gc.ca/arla.

Avant de prendre une décision définitive au sujet de l'homologation de la souche A506 de *Pseudomonas fluorescens*, l'ARLA examinera tous les commentaires reçus du public en réponse à ce document de consultation[3]. L'Agence publiera ensuite un document de décision d'homologation[4] dans lequel elle présentera sa décision, les raisons qui la justifient, un résumé des commentaires formulés au sujet du projet de décision d'homologation et sa réponse à ces commentaires.

Afin d'obtenir des précisions sur les renseignements exposés dans cet aperçu, veuillez consulter le volet de l'évaluation scientifique du présent document de consultation.

---

1 « Risques acceptables », au sens du paragraphe 2(2) de la *Loi sur les produits antiparasitaires*.

2 « Valeur », au sens du paragraphe 2(1) de la *Loi sur les produits antiparasitaires* : « L'apport réel ou potentiel d'un produit dans la lutte antiparasitaire, compte tenu des conditions d'homologation proposées ou fixées, notamment en fonction : *a*) de son efficacité; *b*) des conséquences de son utilisation sur l'hôte du parasite sur lequel le produit est destiné à être utilisé; *c*) des conséquences de son utilisation sur l'économie et la société de même que de ses avantages pour la santé, la sécurité et l'environnement. »

3 « Énoncé de consultation », conformément aux exigences prévues au paragraphe 28(2) de la *Loi sur les produits antiparasitaires*.

4 « Énoncé de décision », conformément aux exigences prévues au paragraphe 28(5) de la *Loi sur les produits antiparasitaires*.

Qu'est-ce que la souche A506 de *Pseudomonas fluorescens*?

La souche A506 de *Pseudomonas fluorescens* est une souche de bactérie naturellement présente dans l'environnement. Cette souche est utilisée comme agent microbien de lutte antiparasitaire pour réprimer l'agent pathogène *Erwinia amylovora* qui cause le feu bactérien sur les pommiers et les poiriers. BlightBan A506 est une préparation commerciale qui contient comme matière active la souche A506 de *Pseudomonas fluorescens*. Cet agent microbien agit en faisant concurrence à l'agent pathogène pour l'espace et les nutriments sur les branches, les feuilles et les boutons floraux.

Considérations relatives à la santé

Les utilisations approuvées de la souche A506 de *Pseudomonas fluorescens* peuvent-elles nuire à la santé humaine?

Il est peu probable que la souche A506 de *Pseudomonas fluorescens* nuise à votre santé si elle est utilisée conformément au mode d'emploi sur l'étiquette.

Une personne pourrait être exposée à la souche A506 de *Pseudomonas fluorescens* en manipulant et en appliquant la préparation commerciale BlightBan A506. Au moment d'évaluer les risques pour la santé, l'ARLA tient compte de plusieurs facteurs importants : les propriétés biologiques du microorganisme (par exemple, la production de sous-produits toxiques), les déclarations d'incidents, la pathogénicité, l'infectivité et la toxicité possibles (déterminées dans les études toxicologiques) ainsi que les concentrations probables de la souche auxquelles les personnes pourraient être exposées par rapport aux concentrations naturelles d'autres souches du microorganisme auxquelles les personnes sont exposées.

La souche AGS 3001.2 de *Pseudomonas fluorescens*, une souche semblable à la souche A506 de *Pseudomonas fluorescens*, s'est avérée légèrement irritante pour la peau. Par conséquent, la mise en garde « ATTENTION : irritant pour la peau » doit figurer sur l'étiquette des produits techniques et des préparations commerciales.

Aucune autre toxicité ou signe de maladie d'importance n'ont été observés dans les études de toxicité présentées à l'appui de l'homologation de la souche A506 de *Pseudomonas fluorescens*.

Résidus dans l'eau et les aliments

Les risques associés à la consommation d'eau et de nourriture ne sont pas préoccupants.

Dans le cadre de l'évaluation préalable à l'homologation d'un pesticide, Santé Canada doit s'assurer que la consommation de la quantité maximale de résidus, soit la quantité maximale de résidus qu'on s'attend à retrouver sur les produits alimentaires lorsque le pesticide est utilisé conformément au mode d'emploi sur l'étiquette, ne sera pas préoccupante pour la santé humaine. Cette quantité maximale de résidus prévue est alors fixée comme limite maximale de résidus (LMR) en vertu de la *Loi sur les produits antiparasitaires* aux fins de l'application des dispositions de la *Loi sur les aliments et drogues* concernant la falsification des aliments. Santé Canada fixe des LMR scientifiques afin de s'assurer de l'innocuité des aliments que consomment les Canadiens.

Les souches de *Pseudomonas fluorescens* sont très répandues dans la nature. L'utilisation de BlightBan A506 dans les vergers entraînera une augmentation transitoire des populations; toutefois, à long terme, elle ne devrait pas occasionner une augmentation significative de l'abondance naturelle de ce microorganisme dans l'environnement. De plus, aucun effet néfaste important n'a été signalé après l'administration par voie orale chez le rat d'un mélange contenant la souche A506 de *Pseudomonas fluorescens* et d'autres souches de la même espèce, ni après l'administration de la souche AGS 3001.2 de *Pseudomonas fluorescens*, une souche semblable à la souche A506 du même microorganisme.

Étant donné que la préparation commerciale BlightBan A506 est appliquée aux pomoïdées au stade de la floraison, la souche A506 de *Pseudomonas fluorescens* ne devrait pas entrer directement en contact avec le fruit et, d'après le profil d'emploi proposé concernant les aliments, il est peu probable qu'on retrouve des quantités importantes de résidus sur les fruits au moment de la récolte par suite de l'utilisation de ce produit. Ainsi, l'exposition par voie alimentaire (nourriture et eau) est minime, voire nulle et, par conséquent, il n'est pas nécessaire de fixer une LMR pour cette souche. La probabilité que des résidus contaminent les approvisionnements en eau potable est négligeable, voire nulle. Les risques associés à une exposition par voie alimentaire (nourriture et eau) sont donc minimes, voire nuls.

Risques professionnels associés à la manipulation de la préparation commerciale BlightBan A506

Les risques professionnels ne sont pas préoccupants lorsque BlightBan A506 est utilisé conformément au mode d'emploi sur l'étiquette qui comprend des mesures de protection.

Les travailleurs qui utilisent BlightBan A506 peuvent être exposés par contact direct avec la souche A506 de *Pseudomonas fluorescens* par voie cutanée, par voie oculaire ou par inhalation. Pour cette raison, l'étiquette précisera que tout utilisateur de BlightBan A506 doit porter des gants résistant aux produits chimiques, un vêtement à manches longues, un pantalon long, un appareil respiratoire approuvé par le National Institute of Occupational Safety and Health (muni d'un filtre N, P, R ou HE), des chaussures et des chaussettes. Il sera également interdit aux travailleurs de pénétrer un site traité par BlightBan A506 pendant les 4 heures suivant l'application, sauf s'ils portent l'équipement de protection individuelle tel qu'il est indiqué sur l'étiquette.

L'exposition occasionnelle devrait être largement inférieure à l'exposition des travailleurs qui chargent et appliquent la préparation commerciale. On l'estime donc négligeable. Par conséquent, les risques pour la santé des tierces personnes ne sont pas préoccupants.

Considérations relatives à l'environnement

Qu'arrive-t-il lorsque BlightBan A506 est introduit dans l'environnement?

Les risques pour l'environnement ne sont pas préoccupants.

D'après le profil d'emploi restreint de BlightBan A506 dans les vergers de pommiers et de poiriers, les populations de la souche A506 de *Pseudomonas fluorescens* naturellement présentes dans l'environnement ne devraient pas augmenter considérablement dans le milieu terrestre et l'exposition indirecte du milieu aquatique à cette souche devrait être minime. Chez les animaux, les cas d'infection ou de maladie associés à d'autres souches de *Pseudomonas fluorescens* sont peu nombreux, et aucun ne mettait la souche A506 en cause. De plus, cette souche ne devrait pas être pathogène pour les végétaux.

Considérations relatives à la valeur

Quelle est la valeur de BlightBan A506?

BlightBan A506 est un nouveau pesticide biologique qui peut être utilisé en association avec Streptomycine 17, un bactéricide actuellement homologué pour la suppression du feu bactérien qui présente d'importants problèmes associés à la gestion de la résistance. L'utilisation de BlightBan A506 est compatible avec la streptomycine et l'utilisateur doit recourir à cette association dans le cadre d'un programme intégré de répression du feu bactérien. En réprimant le pathogène responsable du feu bactérien, *Erwinia amylovora*, BlightBan A506 aidera les agriculteurs à réduire leur utilisation de streptomycine.

Mesures de réduction des risques

Les étiquettes apposées sur les contenants des produits antiparasitaires homologués précisent le mode d'emploi de ces produits. On y trouve notamment des mesures de réduction des risques visant à protéger la santé humaine et l'environnement. Les utilisateurs sont tenus par la loi de s'y conformer.

Les principales mesures de réduction des risques antérieurement recommandées par l'ARLA pour figurer sur l'étiquette de BlightBan A506 sont présentées dans le Rapport d'évaluation ERC2010-07.

Principales mesures de réduction des risques

Santé humaine

En raison des préoccupations liées à l'apparition [illegible]actions allergiques chez les utilisateurs soumis à des expositions répétées à des concentrations élevées de la souche A506 de *Pseudomonas fluorescens*, toute personne qui manipule, mélange, charge ce produit ou qui nettoie et répare du matériel souillé par ce produit, doit porter des gants imperméables à l'eau, un vêtement à manches longues, un pantalon long et un appareil respiratoire contre la poussière et les embruns doté d'un numéro d'approbation du Mine Safety and Health Administration/National Institute of Occupational Safety and Health de préfixe TC-21C ou un appareil respiratoire approuvé par le National Institute of Occupational Safety and Health et muni d'un filtre N-95, R-95, P-95 ou HE.

Environnement

Les mesures de réduction des risques pour l'environnement sont présentées dans le rapport d'évaluation ERC2010-07.

Prochaines étapes

Avant de rendre une décision concernant l'homologation de la souche A506 de *Pseudomonas fluorescens*, l'ARLA examinera tous les commentaires reçus du public en réponse au présent document de consultation. Elle acceptera les commentaires écrits au sujet du présent projet de décision pendant une période de 45 jours à partir de sa date de publication. L'Agence publiera ensuite un document de décision d'homologation dans lequel seront exposés sa décision, les motifs de cette décision, un résumé des commentaires reçus au sujet du projet de décision d'homologation et sa réponse à ces commentaires.

Autres renseignements

Une fois qu'elle aura pris sa décision concernant l'homologation de la souche A506 de *Pseudomonas fluorescens*, l'ARLA publiera un document de décision d'homologation (reposant sur le volet de l'évaluation scientifique du présent document de consultation). En outre, les données d'essai faisant l'objet de renvois dans le présent document seront mises à la disposition du public, sur demande, dans la salle de lecture de l'ARLA située à Ottawa.

Évaluation scientifique

Souche A506 de *Pseudomonas fluorescens*

1.0 La matière active, ses propriétés et ses utilisations

1.1 Description de la matière active

Microorganisme actif	Souche A506 de *Pseudomonas fluorescens*
Utilité	Réprimer l'agent pathogène responsable du feu bactérien, *Erwinia amylovora*, dans les vergers commerciaux de pommiers et de poiriers
Nom binomial	Souche A506 de *Pseudomonas fluorescens*
Désignation taxonomique	
Règne	*Bacteria*
Embranchement	*Proteobacteria*
Classe	*Gammaproteobacteria*
Ordre	**Pseudomonadales**
Famille	*Pseudomonadaceae*
Genre	*Pseudomonas*
Espèce	*fluorescens*
Souche	A506
Renseignement sur l'état des brevets	Brevet canadien numéro CA1192154
Pureté minimale de la matière active	$5{,}0 \times 10^{10}$ UFC/g
Nature des impuretés d'importance toxicologique, environnementale ou autre.	La matière active de qualité technique ne contient aucune impureté ou microcontaminant reconnus comme substances de la voie 1 de la Politique de gestion des substances toxiques.

1.2 Propriétés physico-chimiques de la matière active et de la préparation commerciale

Puisque BlightBan A506 est produit selon un procédé de fabrication en continu, il ne contient pas de matière active de qualité technique proprement dite.

Tableau 1.2.1 Préparation commerciale : BlightBan A506

Propriété	Résultat
Couleur	Blanc
Odeur	Inodore
État physique	Poudre fine, lyophilisée
Type de formulation	Organisme vivant
Garantie	1×10^{10} UFC/g
pH	6,7 (bouillie à 5 %)
Masse volumique	0,4 g/cm^3
Stabilité à l'entreposage	une semaine à 21 °C, un mois à 4 °C ou jusqu'à 9 mois à – 27 °C
Caractéristiques de corrosion	Non corrosif
Explosibilité	Non explosif

2.0 Méthodes d'analyse

2.1 Méthodes d'analyse de la matière active de qualité technique

On recherche la souche A506 de *Pseudomonas fluorescens* au niveau de l'espèce, dans le biotype A, par ses caractéristiques biochimiques et la morphologie de la colonie, et au moyen de méthodes moléculaires faisant appel aux réactions en chaîne de la polymérase conjuguées à l'analyse multi-enzymatique du polymorphisme de restriction et à l'analyse phylogénétique de séquences de nucléotides des gènes propres aux *Pseudomonas*.

On détermine la souche de l'agent microbien de lutte antiparasitaire (AMLA) en faisant appel à un ensemble de techniques classiques d'identification des microbes, notamment des techniques de phénotypage et des méthodes moléculaires, afin de confirmer l'identité de l'isolat comme étant la souche A506 de *Pseudomonas fluorescens*. Les critères s'appuient sur les caractéristiques de la colonie (couleur, morphologie, production de pigments), l'épreuve de résistance aux antibiotiques, la production d'antibiotiques, de protéines et de lipopeptides en culture, les épreuves biochimiques (oxydase de la chaîne latérale du tryptophane [*tryptophan side chain oxidase*], acide indole-acétique) et les comparaisons génomiques au niveau du gène de résistance *strB* et d'un gène régulateur universel (*rpoS*) visant à repérer une mutation ponctuelle propre à la souche.

2.2 Méthodes de détermination de la pureté des souches

Une culture de la souche A506 de *Pseudomonas fluorescens* est conservée par congélation dans l'azote liquide et sert à produire la culture mère primaire. À partir de la culture mère, on obtient par sous-culture une seconde culture mère qui servira à ensemencer le bouillon de fermentation. Une culture de cette souche est également entreposée à l'American Type Culture Collection sous le numéro ATCC 31948.

Les procédures visant à assurer la pureté de la culture mère ont été adéquatement décrites dans les sections portant sur la méthode de fabrication et le programme d'assurance de la qualité.

2.3 Méthodes de détermination de la teneur en microorganismes du produit destiné à la fabrication des préparations commerciales

On détermine l'activité (en UFC/g) de la souche A506 de *Pseudomonas fluorescens* par la numération sur plaque, sur un milieu de culture ordinaire enrichi des antibiotiques auxquels l'AMLA est résistant.

2.4 Méthodes d'identification et de quantification des résidus (viables ou non viables) du microorganisme actif et des métabolites pertinents

Étant donné que *Pseudomonas fluorescens* est ubiquiste de nature, on l'a isolé dans une grande variété de milieux. L'utilisation de BlightBan A506 (contenant la souche A506 de *Pseudomonas fluorescens*) dans les vergers ne devrait pas accroître de façon significative l'abondance naturelle de ce microorganisme dans l'environnement. Aucun effet néfaste associé à l'exposition par le régime alimentaire (nourriture et eau) n'a été attribué aux populations de *Pseudomonas fluorescens* naturellement présentes dans l'environnement. De même, aucun effet néfaste n'a été observé dans l'essai de toxicité aiguë par voie orale, que ce soit avec une préparation contenant la souche A506 de *Pseudomonas fluorescens* ou avec une souche équivalente de l'AMLA. D'après la documentation publiée, rien n'indique que l'AMLA a produit des toxines dangereuses pour les mammifères. De plus, étant donné que la préparation commerciale BlightBan A506 est appliquée sur les pomoïdées au stade de la floraison, les fruits ne devraient pas avoir été en contact direct avec la souche A506 de *Pseudomonas fluorescens*. Il est donc peu probable que, pour le profil d'emploi alimentaire, l'utilisation de ce produit ne donne lieu à des concentrations importantes de résidus sur les fruits au moment de la récolte. Il n'est donc pas nécessaire de fixer une limite maximale de résidus (LMR) pour la souche A506 de *Pseudomonas fluorescens*.

2.5 Méthodes de détection des impuretés ayant une incidence dans le produit fabriqué

Les procédures d'assurance de la qualité employées pour réduire la contamination des microorganismes durant la fabrication de BlightBan A506 sont acceptables.
On surveille la pureté du produit tout au long du processus de fabrication en procédant à une numération totale sur plaque, sur un milieu de culture ordinaire, selon les méthodes usuelles (incubation à 25 °C). La contamination visible à l'œil nu serait aussi détectée à l'examen microscopique du produit.

On s'assure de l'absence de pathogènes humains et on veille à ce que la concentration des contaminants demeure dans les limites tout au long du processus de fabrication, en utilisant des milieux de culture sélectifs pour les pathogènes. Les normes relatives au rejet des contaminants microbiens dans les préparations commerciales sont conformes à celles autorisées par l'ARLA et permettent de détecter les microorganismes préoccupants pour l'humain et les animaux.

2.6 Méthodes visant à démontrer l'absence de tout agent pathogène pour l'humain ou les autres mammifères

Comme on l'a mentionné antérieurement, les méthodes de détection microbienne sélective des entérobactéries et coliformes totaux, des levures et moisissures, des espèces de *Salmonella*, *Shigella*, *Staphylococcus* et *Vibrio*. et de *Pseudomonas aeruginosa* sont adéquates pour détecter et dénombrer les contaminants microbiens préoccupants et pour s'assurer que la préparation commerciale BlightBan A506 ne contient pas de concentrations inacceptables de microorganismes causant des maladies chez l'humain et les animaux.

2.7 Méthodes de détermination de la stabilité à l'entreposage et de la durée de conservation du microorganisme

Les résultats de l'essai de stabilité à l'entreposage réalisé sur quatre lots de BlightBan A506 ont révélé que la préparation commerciale est stable pendant une semaine à 21 °C. La préparation commerciale est également stable pendant 1 mois à 4 °C, ou jusqu'à 9 mois, à –27 °C.

3.0 Effets sur la santé humaine et animale

3.1 Sommaire sur la toxicologie et l'infectivité

Dans les documents publiés, on a relevé plusieurs cas cliniques de septicémie liée à une transfusion, attribuable à la présence de *Pseudomonas fluorescens* dans des produits sanguins ou des solutions intraveineuses contaminés, ou à une technique de ponction veineuse incorrecte. Dans bon nombre de ces cas, les patients étaient gravement immunodéprimés ou atteints de cancer, et l'issue a été fatale. Des liens ont également été établis entre certains cas cliniques de bactériémie à *Pseudomonas fluorescens* et des fournitures médicales contaminées ou des biofilms qui se sont formés dans les cathéters ou d'autres pièces d'équipement semblables. D'autres rapports ont fait état d'un cas de décès dû à une septicémie néonatale causée par *Pseudomonas fluorescens* où aucune maladie apparente ne prédisposait le nourrisson à l'infection, et d'un cas d'ostéomyélite néonatale non hématogène du sternum apparue à la suite d'une sternotomie. D'autres cas associés à *Pseudomonas fluorescens* ont été signalés : des lésions ostéolytiques dans les extrémités des membres supérieurs d'un patient âgé atteint de cancer et une endophtalmie consécutive à la perforation d'un œil par un ressort métallique rouillé. *Pseudomonas fluorescens* est aussi considéré comme un pathogène bactérien émergent chez les patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine et pourrait jouer un rôle dans la pathogenèse des maladies inflammatoires de l'intestin.

Même si quelques cas cliniques d'infection par *Pseudomonas fluorescens* ont été signalés, la plupart des ces cas étaient liés à des produits contaminés administrés par intraveineuse à des patients affaiblis. La souche A506 de *Pseudomonas fluorescens* dans la préparation commerciale BlightBan A506 provenait, à l'origine, de tissus végétaux sains, et bien qu'on ne puisse déclarer avec certitude que la souche même de BlightBan A506 est présente dans le monde entier, il est probable que des souches de *Pseudomonas fluorescens* équivalentes sur le plan fonctionnel sont disséminées partout dans le monde. Par conséquent, on estime que l'humain et les autres animaux sont continuellement exposés à des populations de *Pseudomonas fluorescens* naturellement présentes dans l'environnement par la voie cutanée et par ingestion de matières végétales feuillues, de fruits et légumes, ou d'autres organes végétaux comestibles. Étant donné l'abondance de *Pseudomonas fluorescens* dans l'environnement, on estime que le nombre de cas cliniques associés à cette espèce est très bas.

En général, on considère *Pseudomonas fluorescens* comme l'un des membres de la famille des pseudomonacées les moins virulents, et *Pseudomonas aeruginosa* comme le pathogène le plus commun et le plus virulent de cette famille. Étant donné que la prolifération de la souche A506 de *Pseudomonas fluorescens* est réduite aux températures supérieures à 37 °C, la possibilité que cette souche devienne un pathogène opportuniste chez l'humain est davantage réduite.

D'autres rapports traitent du potentiel inflammatoire de *Pseudomonas fluorescens*. Comme il s'agit d'une bactérie Gram négatif, le lipopolysaccharide présent dans sa paroi cellulaire peut déclencher des réactions immunitaires à l'endotoxine. Cependant, il a été établi que le potentiel inflammatoire du lipopolysaccharide de *Pseudomonas fluorescens* était modéré par comparaison avec ceux de *Streptococcus fecalis* et de *Clostridium perfringens*, par exemple, qui ont provoqué des réactions inflammatoires plus fortes. L'exposition à des poussières organiques qui contiennent *Pseudomonas fluorescens* et d'autres bactéries Gram négatif a entraîné l'apparition de maladies respiratoires, comme l'asthme, d'allergies, de pneumopathies d'hypersensibilité et de pneumopathies toxiques (syndrome toxique dû aux poussières organiques).

L'ARLA a examiné de façon approfondie la base de données toxicologiques présentée à l'appui de l'homologation de la souche A506 de *Pseudomonas fluorescens*. La base de données est amplement satisfaisante. Elle est composée des études de toxicité (toxicité aiguë par voie orale, toxicité aiguë par inhalation et irritation cutanée; et toxicité orale aiguë, injection intrapéritonéale) chez les animaux de laboratoire (in vivo) qui ont été exigées jusqu'ici aux fins de l'évaluation du danger pour la santé. Ces études ont été effectuées conformément aux protocoles d'essai actuellement reconnus à l'échelle internationale et aux bonnes pratiques de laboratoire. L'Agence estime que les demandes d'exemption de présenter certaines études sont acceptables en ce qui concerne la toxicité cutanée et le potentiel d'infectivité de microbien de lutte antiparasitaire. Le demandeur a présenté en plus des études exigées une étude sur l'irritation oculaire faisant appel à un isolat équivalent à l'AMLA. La qualité scientifique de la base de données est jugée suffisante pour caractériser la toxicité de cet agent de lutte antiparasitaire et de sa préparation commerciale.

Les études présentées pour l'évaluation de BlightBan A506 sur le plan de la santé et sécurité humaines ont été réalisées initialement aux fins de l'homologation, par l'EPA, de plusieurs autres produits, soit Frostban A, Frostban B, Frostban C et Frostban D. La préparation Frostban A est composée de trois souches d'espèces de *Pseudomonas*, soit la souche A506 de *Pseudomonas fluorescens* (Frostban B; équivalant à la matière active de qualité technique de BlightBan A506), la souche 742RS de *Pseudomonas syringae* (Frostban C) et la souche 1629RS de *Pseudomonas fluorescens* (Frostban D) et de produits de formulation. Donc, les études de toxicité aiguë par voie orale et d'infectivité par voie intrapéritonéale présentées pour BlightBan A506 ont été réalisées avec Frostban A plutôt qu'avec l'AMLA. Cependant, les données ont été jugées acceptables pour remplir les exigences en matière de toxicité pour BlightBan A506 puisque Frostban A contient l'AMLA de BlightBan A506, en plus d'autres espèces de *Pseudomonas* qui sont réputées être plus pathogènes que l'AMLA (par exemple *Pseudomonas syringae*), et que le procédé de fabrication est tel qu'il n'y a pas réellement d'AMLA pour cette préparation commerciale. Qui plus est, d'après la dose d'administration de Frostban A et la proportion relative de la souche A506 de *Pseudomonas fluorescens* dans cette préparation commerciale, les doses administrées étaient supérieures aux doses recommandées pour les essais avec l'AMLA administré par voie orale (10^8 UFC/animal) et par injection intrapéritonéale (10^7 UFC/animal).

Dans l'étude de toxicité aiguë par voie orale ainsi que dans les études de toxicité aiguë par inhalation, d'irritation cutanée et d'irritation oculaire, la substance à l'essai a été la souche AGS 3001.2 de *Pseudomonas fluorescens* (aussi appelée souche GJP17BR2 de *Pseudomonas fluorescens*). Puisqu'il n'y a aucune différence taxonomique entre les souches AGS 3001.2 et 1629RS de *Pseudomonas fluorescens* et que les données de la base de données qui porte sur la caractérisation et l'analyse du produit (partie 2) indiquent que la souche 1629RS et l'AMLA sont équivalents sur le plan des caractéristiques métaboliques, les souches 1629RS et A506 peuvent être considérées comme très étroitement apparentées. De plus, la souche AGS3001.2 et la préparation commerciale Frostban A (contenant la souche A506) ont toutes deux révélé une faible toxicité par voie orale, ce qui permet de considérer les souches AGS3001.2 et A506 comme équivalentes sur le plan toxicologique. Les cas cliniques d'infection à *Pseudomonas fluorescens* recensés dans les publications étaient de nature opportuniste, ce qui semble indiquer que *Pseudomonas fluorescens* n'est pas un pathogène particulièrement invasif ou virulent et qu'en outre, l'AMLA ne présente pas d'infectivité. Les essais toxicologiques réalisés avec la souche AGS3001.2 devraient fournir des renseignements pertinents sur la nature toxicologique de la souche A506 de *Pseudomonas fluorescens* et, par conséquent, les essais de toxicité par voie orale et par inhalation, ainsi que sur l'irritation cutanée et oculaire réalisés avec la souche AGS3001.2 de *Pseudomonas fluorescens* sont jugés acceptables.

L'EPA a aussi accepté les essais menés avec la souche AGS3001.2 de *Pseudomonas fluorescens* à l'appui de l'homologation de Frostban B (numéro d'homologation 64004-2 de l'EPA, et 1393493, de l'ARLA).

Dans une étude de toxicité aiguë par voie orale (essai limite), une dose unique de $8,4 \times 10^{10}$ UFC/animal (mesurée) de Frostban A a été administrée par voie orale à des rats Sprague-Dawley à jeun qui ont été observés pendant 7 jours. La mortalité a été nulle et aucun signe de toxicité ni aucune anomalie n'a été constaté à l'examen macroscopique. On a donc estimé que Frostban A présente une faible toxicité chez le rat par voie orale. Puisque aucun sujet n'a été sacrifié en cours d'essai pour fins de numération microbienne dans les tissus, les organes et les liquides corporels, l'infectivité de l'AMLA n'a pas été évaluée.

Une étude de toxicité aiguë par voie orale a été réalisée également avec la souche AGS3001.2 de *Pseudomonas fluorescens*. De jeunes rats Sprague-Dawley adultes, à jeun, ont reçu par voie orale une dose unique de la souche AGS3001.2 non diluée à raison de 5,0 g/kg p.c. et ont été observés pendant 18 jours. La mortalité a été nulle, il n'y a eu aucun signe clinique ni anomalie macroscopique en lien avec le traitement, et les animaux ont tous pris du poids tout au long de l'étude. On a estimé que la souche AGS3001.2 de *Pseudomonas fluorescens* présente une faible toxicité chez le rat exposé par voie orale. Cependant, on n'a pas évalué l'infectivité directement.

Dans une étude de toxicité pulmonaire, on a observé pendant 14 jours de jeunes rats Sprague-Dawley dont le corps tout entier a été exposé pendant 4 heures à une dose non diluée de 5,3 mg/L (mesurée) de la souche AGS3001.2. La mortalité a été nulle. Aucun signe inhabituel de toxicité n'a été signalé, outre les signes d'inconfort attendus découlant d'une exposition par inhalation (chez tous les animaux, au jour 1 seulement) et une légère opacité de la cornée chez un animal (au jour 2 seulement). On a estimé que la souche AGS3001.2 de *Pseudomonas fluorescens* présente une faible toxicité chez le rat par l'inhalation. Cependant, l'infectivité n'a pas été directement évaluée.

Dans une étude sur l'exposition par voie intrapéritonéale, des souris Swiss Webster ont reçu par injection la dose de $2,1 \times 10^{8}$ UFC/animal (mesurée) de Frostban A et ont été observées pendant 7 jours. La mortalité a été nulle. Les souris ont toutes présenté une toxicité générale après l'administration de la dose, mais la toxicité s'était résorbée au jour 7 chez tous les animaux, à l'exception d'une femelle. Puisque aucun sujet n'a été sacrifié en cours d'essai pour fins de numération microbienne dans les tissus, les organes et les liquides corporels, l'infectivité de l'AMLA n'a pas été évaluée. Bien qu'il soit recommandé dans les lignes directrices de réaliser un essai par injection intraveineuse avec les AMLA bactériens, on estime que l'essai mené par la voie intrapéritonéale est approprié pour Frostban A, car la réaction immunitaire au lipopolysaccharide des bactéries Gram négatif (comme *Pseudomonas fluorescens*) à la suite d'une injection intraveineuse pourrait masquer tout symptôme possible découlant d'une infection réelle causée par l'AMLA.

La demande d'exemption de présenter une étude d'infectivité de cette souche administrée soit par instillation pulmonaire soit par injection intraveineuse a été jugée acceptable compte tenu des résultats des essais de toxicité par la voie orale, par l'inhalation et par la voie intrapéritonéale, et du fait que l'AMLA ne survit pas a la température du corps humain et que les cas cliniques d'infection réelle associée à *Pseudomonas fluorescens* étaient pour la plupart liés à une transfusion et causés par des produits intraveineux contaminés administrés à des patients immunodéprimés uniquement. En outre, dans la documentation, on a signalé qu'il n'y a eu aucun cas d'infection chez les travailleurs affectés à la transformation de légumes-racines, lesquels sont exposés à des concentrations de *Pseudomonas fluorescens* bien supérieures à celles prévues dans l'application de BlightBan A506. Puisque la souche A506 de *Pseudomonas fluorescens* est une souche naturellement présente dans l'environnement, on suppose que les humains et les animaux sont exposés aux populations de *Pseudomonas fluorescens* d'origine naturelle. En général, on considère *Pseudomonas fluorescens* comme l'un des membres les moins virulents de la famille des pseudomonacées, et lors d'une récente reclassification, l'espèce a été rangée dans le groupe I (par homologie de l'acide ribonucléique), ce qui exclut toutes les pseudomonades qui sont d'intérêt clinique. Compte tenu de ces renseignements, l'ARLA estime acceptable la demande d'exemption de présenter une étude sur le potentiel d'infectivité de la souche A506 de *Pseudomonas fluorescens*.

Dans une étude d'irritation cutanée (essai limite), 6 lapins blancs de la Nouvelle-Zélande (jeunes mâles adultes) ont été exposés pendant 4 heures à une dose non diluée de 0,5 mL de la souche AGS3001.2 de *Pseudomonas fluorescens* appliquée sur deux zones cutanées rasées. Les sujets ont été observés pendant 14 jours. L'irritation a été évaluée au moyen du test de Draize (1965). On a constaté un érythème modéré et un œdème très léger qui ont persisté jusqu'au jour 2, après quoi les signes d'irritation se sont atténués jusqu'à ce que l'érythème devienne très léger, au jour 10 ou plus tôt. Tous les signes d'irritation étaient disparus au jour 14. On estime que la souche AGS3001.2 de *Pseudomonas fluorescens* est légèrement irritante pour la peau étant donné la cote d'irritation maximale de 1,67. Les mots-indicateurs « ATTENTION : irritant pour la peau » devront paraître sur l'étiquette des produits techniques et des préparations commerciales.

La demande d'exemption de présenter un essai de toxicité cutanée pour BlightBan A506 a été justifiée par l'absence de toxicité d'une substance équivalente à l'AMLA, par voie orale et par inhalation, et d'une préparation contenant l'AMLA (et d'autres espèces plus pathogènes, comme *Pseudomonas syringae*), par voie orale et par injection intrapéritonéale. Dans l'essai par voie cutanée, on a exposé le corps entier des sujets (pendant plus de 24 heures) ce qui est conforme aux essais de toxicité cutanée.

Les résultats de l'essai sur l'irritation cutanée ont également été pris en considération. En raison des résultats de l'essai sur l'irritation cutanée, la mise en garde « Attention : irritant pour la peau » sur l'étiquette avertira les travailleurs que le produit technique et la préparation commerciale pourraient causer une irritation cutanée et que le port d'équipement de protection individuelle requis pour toute la durée de la manipulation de BlightBan A506 réduira davantage les probabilités d'exposition professionnelle par voie cutanée. Cette mise en garde devrait réduire suffisamment la possibilité d'une toxicité cutanée causée par BlightBan A506.

De plus, aucun des produits de formulation de la préparation commerciale n'est préoccupant en matière de toxicité cutanée. Pour ces raisons, l'essai sur l'irritation cutanée réalisé avec une substance équivalente à l'AMLA est jugé acceptable en remplacement de l'essai de toxicité cutanée avec la préparation commerciale, et la demande d'exemption a été considérée comme acceptable.

Dans une étude d'irritation oculaire (essai limite), une dose non diluée de 0,1 mL de la souche AGS3001.2 de *Pseudomonas fluorescens* a été instillée dans le sac conjonctival de l'un des deux yeux chez 6 jeunes lapins mâles adultes néo-zélandais blancs qu'on a observés pendant 72 heures. L'irritation a été évaluée au moyen du test de Draize (1959). Tous les animaux ont montré quelques signes d'irritation jusqu'à 24 heures après l'administration, mais tous les signes d'irritation des yeux soumis au traitement ont disparu dans les 72 heures. Compte tenu de la cote moyenne maximale de 2,56 et la cote d'irritation maximale de 10,67 (à 1 heure), la souche AGS3001.2 de *Pseudomonas fluorescens* a été considérée comme non irritante ou très peu irritante pour les yeux des lapins.

Comme on l'a mentionné précédemment, en raison du lipopolysaccharide enchâssé dans la paroi cellulaire de toutes les bactéries Gram négatif, la souche A506 de *Pseudomonas fluorescens* est également un composant sensibilisant connu des poussières produites par les activités agricoles. On a signalé deux cas d'hypersensibilité chez des travailleurs, après une exposition à la poussière produite pendant la fabrication du produit. Depuis ces incidents, on a apporté certaines modifications au procédé de fabrication afin de réduire au minimum l'exposition des travailleurs à la poussière.

L'ARLA n'a pas exigé d'études de toxicité subchronique et chronique plus poussées étant donné la faible toxicité aiguë de l'AMLA et l'absence de signes évidents d'infectivité, de toxicité ou de pathogénicité chez les animaux soumis à l'essai dans les études de toxicité aiguë par voie orale et de toxicité par injection intrapéritonéale de niveau I.

Dans la documentation scientifique, rien n'indique que la souche A506 de *Pseudomonas fluorescens* peut causer des effets néfastes sur le système endocrinien des animaux. Les études présentées sur la toxicité et l'infectiosité chez les rongeurs indiquent qu'après l'exposition à l'AMLA par voie orale, par voie intrapéritonéale ou par voie pulmonaire, le système immunitaire demeure intact et apte à traiter l'agent microbien. D'après le poids de la preuve fondée sur les données disponibles, aucun effet néfaste sur les systèmes endocrinien et immunitaire ne devrait découler d'une exposition à la souche A506 de *Pseudomonas fluorescens*.

3.2 Évaluation de l'exposition professionnelle et occasionnelle et des risques connexes

3.2.1 Exposition professionnelle

Lorsqu'ils manipulent le produit conformément au mode d'emploi sur l'étiquette, les utilisateurs peuvent être exposés à la souche A506 de *Pseudomonas fluorescens* par inhalation, par voie cutanée et, jusqu'à un certain point, par voie oculaire, la voie cutanée étant la principale voie d'exposition chez les travailleurs. Puisque la peau intacte agit comme une barrière naturelle à l'invasion microbienne de l'organisme, l'absorption cutanée est possible seulement si la peau est entaillée, si le microorganisme est un pathogène doté de mécanismes lui permettant de pénétrer ou d'infecter la peau ou si des métabolites sont produits et peuvent être absorbés par la peau. *Pseudomonas fluorescens* n'est généralement pas considéré comme un agent pathogène de plaie cutanée, et rien n'indique qu'il pourrait pénétrer la peau intacte chez les personnes en santé. Étant donné qu'une souche équivalente à la souche A506 de *Pseudomonas fluorescens* a causé une légère irritation par la voie cutanée, l'étiquette comportera une mise en garde qui avertira les utilisateurs que le produit peut causer une irritation cutanée, et l'exigence de porter un équipement de protection individuelle (tel qu'il est indiqué sur l'étiquette) permettra de réduire encore plus les possibilités d'exposition cutanée.

D'après les résultats des essais, aucune irritation oculaire ne devrait être causée par la souche A506 de *Pseudomonas fluorescens*.

L'ARLA suppose que tous les microorganismes peuvent contenir des substances pouvant déclencher des réactions d'hypersensibilité (allergiques), et que toutes les personnes exposées à des quantités importantes de la souche A506 de *Pseudomonas fluorescens* pourraient acquérir une hypersensibilité respiratoire par l'exposition répétée au produit. L'étiquette doit comporter des mentions (par exemple, sensibilisant potentiel) et préciser les mesures d'atténuation des risques afin de protéger les travailleurs qui seront probablement exposés aux produits. Ces expositions peuvent être réduites au minimum chez les travailleurs s'ils portent des gants imperméables à l'eau, un vêtement à manches longues, un pantalon long, des chaussures, des chaussettes, un masque ou un appareil respiratoire muni d'un filtre contre la poussière et les embruns.

3.2.2 Exposition occasionnelle

Dans la population générale, l'exposition par inhalation et par voie cutanée découlant de l'utilisation proposée de BlightBan A506 dans les vergers commerciaux devrait être faible. Dans l'ensemble, l'ARLA ne prévoit pas que l'exposition des non-utilisateurs présente un risque inacceptable, compte tenu de la toxicité faible de la souche A506 de *Pseudomonas fluorescens* et en supposant que les utilisateurs appliqueront les mises en garde figurant sur l'étiquette lorsqu'ils utiliseront BlightBan A506 afin de réduire au minimum la dérive de pulvérisation en dehors de la cible.

L'étiquette de la préparation commerciale précise qu'il est interdit d'appliquer le produit sur les surfaces gazonnées, dans les zones résidentielles ou à vocation récréative. Le risque d'exposition occasionnelle par voie cutanée chez les adultes, les nourrissons et les enfants est donc faible. Puisque le produit est destiné à une utilisation agricole, l'exposition des nourrissons et des enfants dans les établissements scolaires, les zones habitées et les garderies sera probablement minime à nulle. Par conséquent, le risque pour la santé des nourrissons et des enfants devrait être négligeable.

3.3 Évaluation de l'exposition par voie alimentaire (nourriture et eau) et des risques connexes

3.3.1 Aliments

Pour la population générale, y compris les nourrissons et les enfants, ou pour les animaux, les risques associés aux résidus présents dans ou sur les produits agricoles devraient être négligeables ou nuls. En effet, puisque BlightBan A506 est appliqué sur les pomoïdées au moment de la floraison, il est peu probable que des résidus soient présents sur les fruits au moment de la récolte. De plus, la souche A506 de *Pseudomonas fluorescens* n'a présenté aucune toxicité par voie orale à la dose maximale administrée dans l'étude de niveau 1 sur la toxicité aiguë par voie orale. En outre, bien que les membres de l'espèce *Pseudomonas fluorescens* soient de nature ubiquiste et qu'ils aient été isolés dans une grande variété de milieux (dans les vergers, notamment), aucun effet néfaste attribué aux populations naturelles de *Pseudomonas fluorescens* n'a été signalé en lien avec une exposition par voie alimentaire (nourriture et eau). Par conséquent, il n'est pas nécessaire d'établir de LMR pour la souche A506 de *Pseudomonas fluorescens*.

De plus, en raison de la faible toxicité de l'AMLA chez les animaux soumis aux traitements dans les études de toxicité aiguë par voie orale et par inhalation de niveau I, des études plus poussées sur l'exposition subchronique et chronique par voie alimentaire (nourriture et eau) ne sont pas exigées. Il n'y a donc pas de risques chroniques préoccupants associés à l'exposition par voie alimentaire (nourriture et eau) chez la population générale et les sous-populations sensibles comme les nourrissons et les enfants.

3.3.2 Eau potable

Bien que la souche A506 de *Pseudomonas fluorescens* puisse être introduite dans les milieux aquatiques environnants par la dérive de pulvérisation ou par ruissellement dans les eaux de surface, on ne prévoit aucun risque associé à l'exposition à ce microorganisme par l'eau potable, puisque l'exposition sera minime et qu'aucun effet nocif n'a été observé chez les animaux qui ont été exposés par voie orale à cette substance dans les essais de toxicité aiguë par voie orale de niveau I. Sur l'étiquette de BlightBan A506, on conseille aux utilisateurs de réduire la dérive de pulvérisation et le ruissellement dans les eaux de surface. La possibilité que la souche A506 de *Pseudomonas fluorescens* contamine les eaux de surface ou les eaux souterraines par ruissellement est considérée comme minime, voire nulle, notamment en raison de son infiltration et de sa capture dans le sol, milieu propice à la prolifération de *Pseudomonas fluorescens*.

L'étiquette de la préparation commerciale prie aussi les utilisateurs d'éviter de contaminer les approvisionnements d'eau potable ou d'eau d'irrigation ainsi que les habitats aquatiques en nettoyant l'équipement ou en éliminant les déchets. De plus, le traitement des eaux municipales empêchera probablement le transfert des résidus dans l'eau potable. Par conséquent, l'exposition possible à la souche A506 de *Pseudomonas fluorescens* par l'eau de surface ou l'eau potable est négligeable.

3.3.3 Risques d'exposition aiguë et chronique par le régime alimentaire chez les sous-populations sensibles

Il n'est généralement pas possible de calculer les doses aiguës de référence et les doses journalières admissibles qui permettraient de prévoir les effets aigus et à long terme des agents microbiens dans la population générale ou les sous-populations qui pourraient y être sensibles, en particulier les nourrissons et les enfants. La méthode de l'administration d'une dose unique (danger maximal) dans les essais sur les AMLA est suffisante pour réaliser une évaluation générale raisonnable des risques si aucun effet nocif significatif (aucun critère d'effet préoccupant en ce qui concerne la toxicité, l'infectivité et la pathogénicité associées à une exposition aiguë) n'est constaté dans les essais de toxicité et d'infectivité aiguës. Compte tenu de toutes les données et autres renseignements relatifs aux dangers dont elle dispose, l'Agence conclut que la souche A506 de *Pseudomonas fluorescens* présente une faible toxicité, qu'il ne semble être ni pathogène ni infectieux pour les mammifères et que les nourrissons et les enfants ne sont probablement pas plus sensibles à l'AMLA que la population générale. Il n'existe donc pas d'effet de seuil préoccupant et, par conséquent, il n'est pas nécessaire d'exiger des études approfondies (à doses multiples) ou d'appliquer des facteurs d'incertitude pour tenir compte de la variabilité intra- et interspécifique, des facteurs de sécurité ou des marges d'exposition. Une analyse plus poussée ne convient pas à cet AMLA en ce qui concerne les profils de consommation chez les nourrissons et les enfants, la sensibilité particulière de cette sous-population aux effets de l'AMLA (notamment les effets neurologiques découlant des expositions prénatale et postnatale) et les effets cumulatifs de l'AMLA et d'autres microorganismes homologués de même mécanisme de toxicité sur les nourrissons et les enfants. En conséquence, l'Agence n'a pas eu recours à la marge d'exposition (de sécurité) pour évaluer les risques associés à la souche A506 de *Pseudomonas fluorescens* pour la santé humaine.

3.4 Limites maximales de résidus

Dans le cadre de l'évaluation préalable à l'homologation d'un pesticide, Santé Canada doit s'assurer que la consommation de la quantité maximale de résidus, soit la quantité qui devrait être présente sur les produits alimentaires lorsque le pesticide est utilisé conformément au mode d'emploi de l'étiquette, ne sera pas préoccupante pour la santé humaine. Cette quantité maximale de résidus prévue est alors fixée comme LMR en vertu de la *Loi sur les produits antiparasitaires*, conformément à la disposition sur la falsification des aliments prévue par la *Loi sur les aliments et drogues*. Santé Canada fixe les LMR établies scientifiquement pour faire en sorte que les aliments offerts au Canada soient sûrs.

L'application commerciale de BlightBan A506 sur les pomoïdées au stade de la floraison ne devrait pas donner lieu à des concentrations de résidus significatives sur les fruits des arbres traités au moment de la récolte. De plus, aucun effet néfaste n'a été constaté dans l'étude de toxicité aiguë par voie orale réalisée avec la souche A506 de *Pseudomonas fluorescens*, et aucun effet néfaste découlant d'une exposition par le régime alimentaire n'a été attribué aux populations naturelles de *Pseudomonas fluorescens*. Il n'est donc pas nécessaire de fixer une LMR pour la souche A506 de *Pseudomonas fluorescens*.

3.5 Exposition globale

Compte tenu des données d'essais sur la toxicité et l'infectivité qui lui ont été présentées et d'autres renseignements pertinents dont elle dispose, l'ARLA peut affirmer avec une certitude raisonnable que l'exposition globale aux résidus de la souche A506 de *Pseudomonas fluorescens* ne présentera aucun danger pour la population générale au Canada, y compris les nourrissons et les enfants, si la préparation commerciale BlightBan A506 est utilisée selon le mode d'emploi sur l'étiquette. L'exposition globale comprend toutes les expositions prévues par voie alimentaire (nourriture et eau) et les autres expositions non professionnelles (par voie cutanée et par inhalation) pour lesquelles il existe des données fiables. De plus, peu d'effets néfastes associés à l'exposition à d'autres isolats de *Pseudomonas fluorescens* présents dans l'environnement ont été signalés. Même si l'utilisation de BlightBan A506 entraîne une augmentation de l'exposition à ce microorganisme, on ne devrait pas assister à une augmentation des risques pour la santé humaine.

3.6 Effets cumulatifs

L'ARLA a examiné les données existantes sur les effets cumulatifs de ces résidus et d'autres substances qui ont un mécanisme de toxicité commun, notamment sur les nourrissons et les enfants. Aucune souche de *Pseudomonas fluorescens* ni espèces étroitement apparentées ne sont actuellement homologuées à des fins de lutte antiparasitaire au Canada. Outre les souches de *Pseudomonas fluorescens* naturellement présentes dans l'environnement, l'Agence ne connaît pas d'autres microorganismes ou substances présentant le même mécanisme de toxicité. On ne prévoit pas d'effets cumulatifs en cas d'interaction de résidus de la souche A506 de *Pseudomonas fluorescens* avec des souches apparentées à cette espèce microbienne.

Déclarations d'incidents
Depuis le 26 avril 2007, les titulaires sont tenus par la loi de déclarer à l'ARLA, dans les délais prévus, tout incident lié à l'utilisation de produits antiparasitaires, notamment les effets nocifs pour la santé et l'environnement. Pour des renseignements concernant la déclaration d'un incident, consultez le site Web de l'ARLA. Une recherche des incidents associés à la souche A506 de *Pseudomonas fluorescens* au Canada a été effectuée.

Au 8 février 2011, aucun incident n'avait été signalé en lien avec les produits contenant la souche A506 de *Pseudomonas fluorescens*.

4.0 Effets sur l'environnement

Aucune évaluation environnementale n'est requise pour la conversion de l'homologation conditionnelle de BlightBan A506 en homologation complète. Pour le résumé complet, consultez le rapport d'évaluation ERC2010-07 07 intitulé *Souche A506 de Pseudomonas fluorescens*.

5.0 Valeur

Aucune évaluation de la valeur n'a été exigée pour la conversion de l'homologation conditionnelle de BlightBan A506 en homologation complète. Pour le résumé complet sur l'évaluation de la valeur, consultez le rapport d'évaluation ERC2010-07.

6.0 Considérations relatives à la politique sur les produits antiparasitaires

6.1 Considérations relatives à la Politique de gestion des substances toxiques

La gestion des substances toxiques est guidée par la Politique de gestion des substances toxiques du gouvernement fédéral, qui recommande une approche préventive et prudente à l'égard de la manipulation de substances qui sont introduites dans l'environnement et peuvent avoir des répercussions sur l'environnement ou la santé humaine. La Politique de gestion des substances toxiques oriente les décideurs et présente un cadre de gestion scientifique afin que les programmes fédéraux demeurent conformes à ses objectifs. L'un des principaux objectifs de gestion est d'éliminer quasi totalement de l'environnement les substances toxiques qui sont générées surtout par l'activité humaine et qui sont persistantes et bioaccumulables. La Politique désigne ces substances sous le nom de « substances de la voie 1 ».

Dans son examen de la souche A506 de *Pseudomonas fluorescens*, l'ARLA a pris en considération la Politique de gestion des substances toxiques du gouvernement fédéral et appliqué sa directive d'homologation DIR99-03, la Stratégie de l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire concernant la mise en œuvre de la Politique de gestion des substances toxiques. Elle a également tenu compte des substances associées à l'utilisation de la souche, soit les microcontaminants présents dans le produit technique, la souche A506 de *Pseudomonas fluorescens*, matière active de qualité technique, et les produits de formulation de la préparation commerciale BlightBan A506. L'ARLA a tiré les conclusions suivantes :

La souche A506 de *Pseudomonas fluorescens*, matière active de qualité technique, ne répond pas aux critères de la voie 1, car la matière active étant un organisme biologique, elle n'est pas assujettie aux critères utilisés pour définir la persistance, la bioaccumulation et les propriétés toxiques des produits antiparasitaires chimiques. La préparation commerciale ne contient aucun produit de formulation, contaminant ou impureté répondant aux critères de la voie 1.

Par conséquent, l'utilisation de la souche A506 de *Pseudomonas fluorescens*, matière active de qualité technique, ne devrait pas donner lieu à l'introduction de substances de la voie 1 dans l'environnement.

6.2 Produits de formulation préoccupants pour la santé

Dans le cadre de l'évaluation, les contaminants présents dans le produit technique ainsi que les produits de formulation et les contaminants présents dans la préparation commerciale sont recherchés dans la *Liste des formulants et des contaminants de produits antiparasitaires qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement* tenue à jour dans la *Gazette du Canada*. Cette liste, utilisée conformément à l'avis d'intention NOI2005-01 de l'ARLA, est fondée sur les politiques et la réglementation en vigueur, notamment les directives DIR99-03 et DIR2006-02, et tient compte du *Règlement sur les substances appauvrissant la couche d'ozone* (1998) pris en application de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement* (substances désignées par le Protocole de Montréal). L'ARLA a tiré les conclusions suivantes :

La souche A506 de *Pseudomonas fluorescens*, matière active de qualité technique, contient du soja, une substance qui figure à la partie 2, *Formulants allergènes reconnus pour provoquer des réactions de type anaphylactique et qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement*, de la *Liste des formulants et des contaminants de produits antiparasitaires qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement* publiée dans la *Gazette du Canada* (partie II, volume 139, numéro 24, pages 2641 à 2643). Par conséquent, l'aire d'affichage principale de l'étiquette du produit technique, la souche A506 de *Pseudomonas fluorescens*, matière active de qualité technique, comprend la mise en garde « Avertissement : contient l'allergène soja ».

Outre le soja présent dans le produit technique, la préparation commerciale BlightBan A506 contient du lactose (lait), une substance qui figure elle aussi à la partie 2, Formulants allergènes reconnus pour provoquer des réactions de type anaphylactique et qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement, de la *Liste des formulants et des contaminants de produits antiparasitaires qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement* publiée dans la *Gazette du Canada* (partie II, volume 139, numéro 24, pages 2641 à 2643). Par conséquent, l'aire d'affichage principale de l'étiquette de la préparation commerciale, BlightBan A506, comprend la mise en garde « Avertissement : contient les allergènes soja et lactose (lait) ».

L'utilisation de produits de formulation dans les produits antiparasitaires homologués est évaluée de manière continue dans le cadre des initiatives de l'ARLA en matière de produits de formulation et conformément à la directive d'homologation DIR2006-02.

7.0 Résumé

7.1 Méthodes d'analyse du microorganisme tel que fabriqué

Les données de caractérisation du produit obtenues pour la souche A506 de *Pseudomonas fluorescens*, matière active de qualité technique, et BlightBan A506 sont adéquates pour l'évaluation de l'innocuité de ces produits pour la santé humaine et l'environnement. La substance technique a été pleinement caractérisée, et les spécifications sont corroborées par l'analyse d'un nombre suffisant de lots.

Pour l'identification de la souche de l'AMLA, on fait appel à un ensemble de stratégies classiques d'identification microbienne, notamment le phénotypage (par exemple, par la morphologie, la production de pigments, la résistance aux antibiotiques, la production extracellulaire de protéines, les analyses biochimiques) et les méthodes moléculaires d'identification (par exemple, l'analyse génique du gène de la résistance *strB* et du gène régulateur *rpoS*), afin de confirmer qu'un isolat est la souche A506 de *Pseudomonas fluorescens*.

Les données de stabilité à l'entreposage ont été suffisantes pour valider une durée de conservation d'une semaine à 21 °C, ou d'un mois à 4 °C, ou jusqu'à 9 mois -27 °C.

7.2 Santé et sécurité humaines

Une préparation contenant l'AMLA, Frostban A, a présenté une toxicité faible chez le rat par la voie orale et une mortalité nulle chez la souris par l'injection intrapéritonéale. L'infectivité n'a cependant pas été évaluée par l'une ou l'autre de ces voies d'administration.

La souche AGS3001.2 de *Pseudomonas fluorescens*, une souche équivalente à la souche A506 de *Pseudomonas fluorescens* sur le plan toxicologique, a présenté une toxicité faible chez le rat par la voie orale et par l'inhalation, et a causé une irritation oculaire nulle ou minime chez le lapin. Étant donné que la souche AGS3001.2 de *Pseudomonas fluorescens* est un irritant cutané peu sévère chez le lapin, les mots-indicateurs « ATTENTION : irritant pour la peau » doit figurer sur l'étiquette du produit technique et de la préparation commerciale.

La demande d'exemption de présenter une étude d'infectivité de cette souche administrée soit par instillation pulmonaire soit par injection intraveineuse a été acceptée compte tenu des résultats des essais de toxicité, du fait que l'AMLA ne survit pas à la température du corps humain et des données probantes dans les publications qui indiquent que *Pseudomonas fluorescens* présente une pathogénicité faible chez les personnes en bonne santé.

La demande d'exemption de présenter un essai de toxicité cutanée pour BlightBan A506 a été acceptée en raison de l'absence de toxicité de la souche AGS3001.2 de *Pseudomonas fluorescens* par la voie orale et par l'inhalation. En outre, Frostban A a présenté une toxicité nulle lorsqu'il est administré par voie orale et par injection intrapéritonéale. De plus, les mises en garde imposées à la suite de l'essai sur l'irritation cutanée et les énoncés standards concernant le port d'équipement de protection individuelle sur l'étiquette devraient réduire suffisamment le potentiel de toxicité cutanée de BlightBan A506. Finalement, aucun des produits de formulation de la préparation commerciale n'est préoccupant sur le plan de la toxicité cutanée.

Le produit technique contient du soja, et la préparation commerciale, du lactose (lait), deux allergènes réputés pour causer des réactions de type anaphylactique. Ainsi, l'aire d'affichage principale de l'étiquette du produit technique et de la préparation commerciale comprendra les mises en garde « Avertissement : contient l'allergène soja » et « Avertissement : contient les allergènes soja et lactose (lait) », respectivement.

Lorsqu'ils manipulent le produit conformément au mode d'emploi sur l'étiquette, les utilisateurs peuvent être exposés par l'inhalation, par la voie cutanée et, jusqu'à un certain point, par la voie oculaire, la voie cutanée étant la principale voie d'exposition chez les travailleurs. D'après les résultats des essais, aucun effet néfaste ne devrait découler d'une exposition par l'inhalation ou par la voie oculaire. Étant donné qu'une souche équivalente à la souche A506 de *Pseudomonas fluorescens* a présenté une légère irritation par la voie cutanée, une mise en garde sur l'étiquette indiquera que le produit technique et la préparation commerciale sont irritants pour la peau. De plus, afin de réduire le risque d'exposition cutanée, l'étiquette précisera que les utilisateurs doivent porter l'équipement de protection individuelle approprié et que les travailleurs doivent respecter un délai de sécurité de 4 heures avant de pénétrer un site traité par BlightBan A506, sauf s'ils portent l'équipement de protection individuelle tel qu'il est indiqué sur l'étiquette.

L'ARLA suppose que tous les microorganismes contiennent des substances pouvant déclencher des réactions d'hypersensibilité et que l'exposition répétée à un allergène, notamment la souche A506 de *Pseudomonas fluorescens*, pourrait causer une allergie. Par conséquent, les mots-indicateurs « Sensibilisant potentiel » sont exigés sur l'aire d'affichage principale de l'étiquette de tous les produits techniques et préparations commerciales. En outre, les utilisateurs, qui sont les plus susceptibles d'être exposés, doivent se protéger en portant l'équipement de protection individuelle, y compris un appareil respiratoire approuvé par le National Institute of Occupational Safety and Health.

Puisque le produit est destiné à une utilisation agricole, l'exposition des non-utilisateurs sera probablement minime, voire nulle. Par conséquent, le risque pour la santé des nourrissons et des enfants devrait être négligeable.

Pour la population générale, y compris les nourrissons et les enfants, et pour les animaux, les risques associés aux résidus présents dans ou sur les produits agricoles devraient être négligeables ou nuls. En effet, puisque BlightBan A506 est appliqué sur les pomoïdées au moment de la floraison, il est peu probable que des résidus soient présents sur les fruits au moment de la récolte. En outre, la souche A506 de *Pseudomonas fluorescens* a présenté une

toxicité faible à la dose maximale administrée dans l'étude de toxicité aiguë par voie orale de niveau I, et aucun effet néfaste n'a été attribué à l'exposition par le régime alimentaire aux populations naturelles de cette espèce microbienne. Par conséquent, il n'est pas nécessaire d'établir de LMR pour la souche A506 de *Pseudomonas fluorescens*.

8.0 Projet de décision d'homologation

En vertu de la *Loi sur les produits antiparasitaires* et de ses règlements d'application, l'ARLA de Santé Canada propose d'accorder une homologation complète pour la vente et l'utilisation de la souche A506 de *Pseudomonas fluorescens* et de BlightBan A506, contenant la souche A506 de *Pseudomonas fluorescens* comme matière active de qualité technique, aux fins de la suppression du feu bactérien sur les pommiers et les poiriers. D'après une évaluation des renseignements scientifiques dont elle disposait, l'ARLA juge que, dans les conditions d'utilisation approuvées, le produit technique a de la valeur et ne présente aucun risque inacceptable pour la santé humaine ou l'environnement.

Liste des abréviations

°C	degré(s) Celcius
AMLA	agent microbien de lutte antiparasitaire
ARLA	Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire
cm^3	centimètre(s) cube(s)
DL_{50}	dose létale à 50 %
g	gramme(s)
g/kg p.c.	gramme(s) par kilogramme de poids corporel
kg	kilogramme(s)
LMR	limite maximale de résidus
mL	millilitre(s)
p.c.	poids corporel
PMRA	Pest Management Regulatory Agency
ppm	partie(s) par million
UFC	unités formatrices de colonies

Annexe I Tableaux et figures

Tableau 1.0 Toxicité et infectivité de la souche A506 de *Pseudomonas fluorescens* et de sa préparation commerciale associée BlightBan A506

Type d'étude	Espèce, souche et dose(s)	Résultats	Effets significatifs et commentaires	Référence(s)
Toxicité aiguë et infectivité de la souche A506 de *Pseudomonas fluorescens*[1]				
Toxicité aiguë par voie orale – essai limite	Rat – Sprague-Dawley 5/sexe, souche AGS3001.2 de *Pseudomonas fluorescens* non diluée, à raison de 5,0 g/kg p.c. Aucun groupe témoin Observation pendant 18 jours	DL_{50} (aiguë, orale) > 5,0 mg/kg p.c. (mâles, femelles)	- Activité non indiquée - Mortalité nulle, aucune toxicité importante, aucun signe clinique lié au traitement, aucune anomalie à l'examen macroscopique et aucune variation du p.c. FAIBLEMENT TOXIQUE ACCEPTABLE	PMRA 1393488
Toxicité pulmonaire aiguë – essai limite	Rat – Sprague-Dawley 5/sexe, souche AGS3001.2 de *Pseudomonas fluorescens* non diluée, à raison de 5,3 g/kg p.c. pendant 4 heures (exposition du corps en entier) Aucun groupe témoin Observation pendant 14 jours	DL_{50} pulmonaire aiguë > 5,3 mg/L (mâles, femelles)	- Activité non indiquée - Mortalité nulle - Signes généraux d'inconfort chez tous les animaux au jour 1 seulement - Légère opacité de la cornée chez 1 animal, au jour 2 seulement FAIBLEMENT TOXIQUE ACCEPTABLE	PMRA 1393490
Toxicité aiguë par voie cutanée – exemption	Exemption demandée. La demande d'exemption est fondée sur l'absence de toxicité d'une souche équivalente à l'AMLA par voie orale ainsi que par inhalation (où l'organisme entier est exposé pendant plus de 24 heures) et d'une préparation contenant l'AMLA (ainsi que d'autres espèces plus pathogènes, comme *Pseudomonas syringae*) par voie orale et par injection intrapéritonéale. De plus, l'application des mises en garde figurant sur l'étiquette, imposées en raison des résultats de l'essai d'irritation cutanée, et les énoncés uniformisés concernant le port de l'équipement de protection individuelle, réduira adéquatement le risque de toxicité cutanée que			PMRA 1393487

Type d'étude	Espèce, souche et dose(s)	Résultats	Effets significatifs et commentaires	Référence(s)
	présente BlightBan A506, et aucun des produits de formulation de la préparation commerciale n'est préoccupant sur le plan de la toxicité cutanée. EXEMPTION ACCORDÉE			
Irritation oculaire – essai limite	Lapin – néo-zélandais blanc (6 mâles) 0,1 mL de la *souche AGS3001.2 de Pseudomonas fluorescens* non diluée, instillée dans un œil. L'autre œil (non traité) a servi de témoin. Les yeux n'ont pas été rincés. Observation pendant 72 heures	Cote d'irritation maximale (1 heure) = 10,67 Cote moyenne maximale = 2,56	- Titre non indiqué. - Chez tous les animaux : certains signes d'irritation (opacité; hypertrophie de l'iris, léger érythème et enflure, écoulement dans la conjonctive) persistant jusqu'à 24 heures - Tous les signes ont disparu en 72 heures ou moins. NON IRRITANT OU PROVOQUANT UNE IRRITATION MINIME ACCEPTABLE	PMRA 1393495
Toxicité aiguë et irritation avec BlightBan A5062				
Toxicité aiguë par voie orale – essai limite	Rat –Sprague-Dawley 10/sexe ont reçu Frostban A dilué dans un tampon phosphate, à raison de $8,4 \times 10^{10}$ UFC/animal (mesuré). Groupe témoin (avec excipient) Observation pendant 7 jours	DL_{50} aiguë $> 8,4 \times 10^{10}$ UFC/animal (mâles, femelles)	- Mortalité nulle, aucune toxicité importante; aucun signe de toxicité ou d'anomalie n'ont été observés à l'examen macroscopique. - L'étude ne respecte pas la durée recommandée de la période d'observation de 21 jours. FAIBLEMENT TOXIQUE ACCEPTABLE, MAIS COMPLÉMENTAIRE	PMRA 1393489

Type d'étude	Espèce, souche et dose(s)	Résultats	Effets significatifs et commentaires	Référence(s)
Infectivité aiguë – injection intrapéritonéale	Souris – Swiss Webster 5/sexe ont reçu Frostban A dilué dans du tampon phosphate, à raison de $2{,}0 \times 10^8$ UFC/animal (mesuré). Groupe témoin (avec excipient) Observation pendant 7 jours	Sans objet, car l'infectivité n'a pas été évaluée	- Mortalité nulle - Chez tous les animaux : signes généraux de toxicité (pelage en piètre état, écoulement des yeux, léthargie, diarrhée) immédiatement après l'administration de la dose. - Tous les signes avaient disparu au jour 7, sauf chez une femelle (pelage légèrement en mauvais état). - L'essai réalisé par injection intrapéritonéale plutôt que par injection intraveineuse a été jugé acceptable, étant donné qu'une injection intraveineuse de l'AMLA peut causer une réaction immunitaire (due au lipopolysaccharide) qui pourrait masquer les symptômes d'infection. - L'essai ne respecte pas la durée recommandée de la période d'observation, soit 21 jours. - Aucun animal n'a été sacrifié en cours d'essai; l'infectivité n'a pas été évaluée. ACCEPTABLE, MAIS COMPLÉMENTAIRE	PMRA 1393491

[1] L'essai a été réalisé avec la souche AGS3001.2 de *Pseudomonas fluorescens*, une souche jugée équivalente à l'AMLA (soit la souche A506 de *Pseudomonas fluorescens*) plutôt qu'avec l'AMLA en tant que tel.
[2] L'essai a été réalisé avec la préparation commerciale Frostban A, un mélange contenant l'AMLA et d'autres espèces de *Pseudomonas* réputées plus pathogènes que l'AMLA (par exemple, *Pseudomonas syringae*), plutôt qu'avec BlightBan A506 en tant que tel.

Références

A. Liste des études et des renseignements présentés par le titulaire

1.0 MÉTHODES D'ANALYSE

PMRA 1948042 DACO: M2.7.1 [CBI document deleted]

2.0 EFFET SUR LA SANTÉ HUMAINE ET ANIMALE

PMRA 1948043 2010, Request for a Waiver from the Requirement of Providing a Toxicity and Infectivity Study on *Pseudomonas fluorescens* strain A506, DACO: M4.2

PMRA 1948044 Andersen, JL, 2008, *Pseudomonas fluorescens* Proposed Registration Review Decision Case 6006, DACO: M12.5

B. Autres renseignements considérés

i. Renseignements publiés

1.0 MÉTHODES D'ANALYSE

PMRA 2010818 2010, http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/222430242, *Pseudomonas fluorescens* strain A506 truncated RpoS (rpoS) gene, complete cds. GenBank: FJ384964.1 Nucleotide Alphabet of Life., DACO: M2.7.1

2.0 SANTÉ HUMAINE ET ANIMALE

PMRA 1393405 Selvaraju, S.B. et al, 2005, Biocidal activity of formaldehyde and nonformaldehyde biocides toward Mycobacterium immunogenum and *Pseudomonas fluorescens* in pure and mixed suspensions in synthetic metalworking fluid and saline.

PMRA 1393416 Zucker, et al, 2005, Determination of the Inflammatory Potential of Bioaerosols by Using Human Whole Blood Cytokine Response.

PMRA 1393428 Bernstein, D.I. et al, 1995, Machine operator's lung. A hypersensitivity pneumonitis disorder associated with exposure to metalworking fluid aerosols. DACO: M2.7.2,M4.0,M8.0,M9.0

PMRA 1393430 Sigsgaard, T. et al, 2005, Microbial cell wall agents as an occupational hazard. Toxicology and Applied Pharmacology 207:

PMRA 1393454 Fishwick, David, et al, 2005, Respiratory symptoms, immunology and organism identification in contaminated metalworking fluid workers. What you see is not what you get.

PMRA 1659565 Skorska C et al, 2005, Exposure to Airborne Microorganisms, Dust and Endotoxin During Processing of Valerian Roots on Farms, DACO: M2.0,M4.0,M8.0,M9.0